

SKRIPSI

IRMAN ARRI PUTRA

**UJI ANTIINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT
KULIT BUAH *Citrus reticulata* L. PADA
Rattus novergicus YANG DIINDUKSI KARAGENIN**



**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS ILMU KESEHATAN
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG
2016/2017**

Lembar Pengesahan

UJI ANTIINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT KULIT BUAH *Citrus reticulata* L. PADA *Rattus novergicus* YANG DIINDUKSI KARAGENIN

SKRIPSI

Dibuat untuk memenuhi syarat mencapai gelar Sarjana Farmasi pada
Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan
Universitas Muhammadiyah Malang
2017

Oleh :

IRMAN ARRI PUTRA

NIM : 201210410311194

Disetujui Oleh :

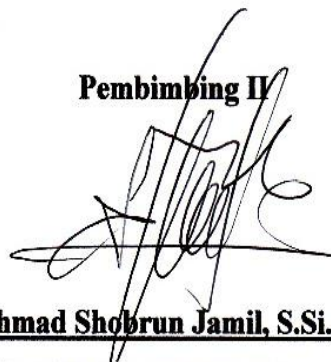
Pembimbing I



Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt

NIP UMM. 11408040453

Pembimbing II



Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., MP

NIP UMM. 11309070469

Lembar Pengujian

**UJI ANTIINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT
KULIT BUAH *Citrus reticulata* L. PADA
Rattus novergicus YANG DIINDUKSI KARAGENIN**

SKRIPSI

Telah diuji dan dipertahankan di depan tim penguji

Pada tanggal 1 Februari 2017

Oleh:

IRMAN ARRI PUTRA

201210410311194

Tim Penguji:

Penguji I



Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt.

NIP : 114.0804.0453

Penguji II



Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., MP.

NIP : 113.0907.0469

Penguji III



Dra. Uswatun Chasanah, M.Kes., Apt.

NIP : 11407040448

Penguji IV



Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt.

NIP : 11216120589

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim.

Assalamu 'alaikum warohmatullahi wabarokaatuh

Alhamdulillah, puji syukur kehadiran Allah SWT atas segala limpahan rahmat, taufik, serta hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini sesuai dengan waktu yang telah direncanakan. Shalawat serta salam semoga senantiasa tercurahkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW beserta seluruh keluarga dan sahabatnya yang selalu istiqamah membantu perjuangan beliau dalam mensyiarkan ajaran Islam di muka bumi ini. Sehingga tugas akhir yang berjudul **“UJI ANTIINFLAMASI FRAKSI ETIL ASETAT KULIT BUAH *Citrus reticulata* L PADA *Rattus novergicus* YANG DIINDUKSI KARAGENIN”** dapat diselesaikan. Tugas akhir ini merupakan syarat terakhir yang harus ditempuh untuk menyelesaikan pendidikan pada jenjang Strata Satu (S1), pada Jurusan Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Malang.

Dalam penulisan skripsi ini tentunya banyak pihak yang telah memberikan bantuan kepada penulis. Oleh karena itu penulis ingin menyampaikan ucapan terimakasih yang tiada hingganya kepada :

1. Dekan Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Malang, Yoyok Bkti Prasetyo, S.Kep., M.Kep., Sp.Kom., atas kesempatan yang diberikan untuk mengikuti program sarjana.
2. Nailis Syifa, S.Farm., M.Sc., Apt., selaku Ketua Program Studi Farmasi yang senantiasa dengan sabar memberikan bimbingan dan nasehat kepada saya untuk lebih baik lagi dalam menimba ilmu.
3. Siti Rofida, S.Si., M.Farm., Apt. sebagai Pembimbing I dan Ahmad Shobrun Jamil, S.Si., M.P., sebagai Pembimbing II yang dengan tulus ikhlas dan penuh kesabaran, membimbing saya sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
4. Drs. Uswatun Chasanah, Apt., M.kes.dan Engrid Juni Astuti, M.Farm., Apt., sebagai Tim Penguji yang memberikan saran dan kritik yang membangun terhadap skripsi yang telah penulis kerjakan.

5. Sovia Aprina Basuki, S.Farm., M.Si., Apt., selaku kepala Laboratorium Farmasi dan dr. Desy Andari, M. Biomedik, selaku kepala Laboratorium Biomedek Fakultas Kedokteran, yang telah memberikan kesempatan untuk menggunakan fasilitas laboratorium dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Untuk semua Dosen Farmasi Universitas Muhammadiyah Malang yang sudah memberikan waktu untuk mengajarkan ilmu-ilmu yang sangat bermanfaat. Laboran-laboran Laboratorium program studi farmasi dan Laboratorium Farmakologi, Mbak Evi, Mas ferdi, Mas Dani, Mas Artaba dan Mas Mifta atas segala bentuk bantuan dan kerja samanya selama penelitian.
7. Untuk kedua orang tua tercinta Ayahanda Rahman A. Rajak dan Ibunda Irawati Ramli, atas doa yang selalu dipanjatkan untuk kesuksesan anaknya serta segala bentuk motivasi dan dukungan luar biasa yang telah diberikan kepada penulis selama menempuh pendidikan sampai di tingkat perguruan tinggi.
8. Untuk adik tersayang Driptia Novia Iriyanti dan Nurcahya Oktavia atas doa yang selalu dipanjatkan untuk kesuksesan kakaknya.
9. Untuk sahabat-sahabat seperjuangan diperantauan kota Malang Rhizal, Didi, Ugi dan Novi yang sudah memberikan dukungan dan doanya.
10. Untuk sahabat Rempong Mely, Maya dan Rani yang selalu setia menanyakan kapan sempro dan semhas setiap kumpul nongkrong bersama.
11. Untuk sahabat saya dari kecil Abang, Yayat, Alin dan Ardi yang selalu memberikan dukungan dan doanya.
12. Untuk teman dekat saya Aditya yang selalu mengarahkan, mengajarkan dan memberikan support, semangat, motivasi demi kelancaran skripsi ini.
13. Keluarga besar Aspirasi Pria Eyang Ifad, Grendis, Yudha, Iwang, Yogik, Riduan, Bima, Defry, Iddo, Wendi, Wayan, dan yang tidak dapat saya sebutkan satu-persatu yang telah menjadi saudara dan sahabat selama menempuh perkuliahan.
14. Teman-teman seluruh Farmasi angkatan 2012 terimakasih atas dukungan dan doanya. Semoga kita akan menjadi orang yang sukses dan berguna dimasa depan. Aamiin.

Tentunya sebagai manusia tidak pernah luput dari kesalahan, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, oleh karena itu saran dan kritik yang membangun dari semua pihak sangat diharapkan demi penyempurnaan selanjutnya. Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak, khususnya bagi penulis dan para pembaca pada umumnya. Aamiin Ya Rabbal 'Alamain

Wassalamu'alaikum, warohmatullahi wabarokaatuh

Malang, 1 Februari 2017

Penulis,



Irman Arri Putra

RINGKASAN

Inflamasi (peradangan) merupakan proses kompleks, yang sering dikaitkan dengan rasa sakit dan melibatkan kejadian seperti peningkatan permeabilitas pembuluh darah, peningkatan denaturasi protein dan perubahan membran. Penyebab inflamasi sendiri antara lain mikroorganisme, trauma mekanis, zat-zat kimia, dan pengaruh fisika (Leelaprakash, 2011).

Menurut Omodamiro & Umekwe (2013), bahwa kulit dan daun pada ekstrak metanol *Citrus sinensis* L. mempunyai aktivitas antiinflamasi, antibakteri, dan antioksidan dengan dosis 100 mg/kgBB, 200 mg/kgBB, dan 250 mg/kgBB. Hasil dari penelitian tersebut yang memberikan efek sebagai antiinflamasi pada saat pemberian ekstrak dengan dosis 200 mg/kgBB pada menit ke 180 sebesar 82,4%, dan 250 mg/kgBB pada menit ke 180 sebesar 85,1%, dan kontrol positif (aspirin) pada menit ke 180 sebesar 92,6%, sehingga pada dosis 250 mg/kgBB presentase hambatan udem sudah hampir mendekati kontrol positif. Untuk kandungan kimia yang memberikan efek antiinflamasi adalah tanin dan flavonoid.

Fraksinasi kulit buah *Citrus reticulata* L. dilakukan dengan proses ekstraksi secara bertingkat mulai dari pelarut n-heksan, etil asetat dan etanol, tujuan dari proses ekstraksi bertingkat adalah untuk menarik golongan senyawa berdasarkan tingkat kepolarannya serta mengalami pemisahan golongan senyawa kimia berdasarkan kepolarannya. Pada awalnya simplisia dimaserasi dengan n-heksan (non polar), sampai diperoleh filtrat yang bening. Kemudian, simplisia tersebut dimaserasi kembali dengan menggunakan pelarut etil asetat (semi polar), dimana pada tahapan prosesnya yaitu menimbang serbuk kering kulit *Citrus reticulata* L. melakukan proses *Washing time* selama 2 jam dilanjutkan dengan pengadukan selama 4 jam dengan kecepatan lebih kurang 800 rpm, hingga didapatkan filtrat cair yang telah disaring dengan menggunakan corong *Buchner*, setelah itu dilakukan proses pemekatan dengan menggunakan alat *rotary evaporator vacum* yang tujuannya agar didapatkan ekstrak kental etil asetat kulit *Citrus reticulata* L., proses maserasi dilakukan selama kurang lebih 6 kali hingga zat yang terkandung didalam kulit terekstraksi seluruhnya. Pada profil KLT dilakukan dengan fase diamnya Silica Gel TLC 60 F₂₅₄ dan untuk eluasinya digunakan fase gerak N-heksan : Etil asetat (2:8), yang kemudian profil KLT diberi penampak noda untuk mengetahui kandungan senyawa metabolit sekunder serta untuk mendapat nilai R_f dari masing-masing golongan senyawa yang didapatkan.

Fraksi kental kulit *Citrus reticulata* L. yang diperoleh sebesar 22,67 g dengan hasil randemen 2,67 %. Hasil optimasi eluan yang memberikan pemisahan noda yang sempurna adalah N-heksan : Etil asetat (2:8). Hasil identifikasi golongan senyawa fraksi etil asetat kulit *Citrus reticulata* adalah alkaloid, flavonoid, steroid dan polifenol.

Metode yang digunakan dalam pengujian antiinflamasi adalah pembentukan udem buatan pada telapak kaki *Rattus novergicus* dengan menggunakan karagenan sebagai indikator udem. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya efek antiinflamasi fraksi etil asetat kulit *Citrus reticulata* L. pada *Rattus novergicus* yang diinduksi karagenin. Alat yang digunakan untuk mengukur udem adalah *plestismometer* air raksa. Perlakuan hewan dimulai dengan dari

aklimatisasi selama 7 hari agar hewan bisa beradaptasi dengan lingkungan disekitar. Kemudian tikus *Rattus novergicus* dikelompokkan dalam 5 kelompok, dimana masing-masing kelompok terdiri dari 5 ekor tikus yaitu kelompok kontrol positif (Na Diklofenak), kelompok kontrol negatif (CMC Na 0,5%) dan kelompok perlakuan diberi fraksi kulit *Citrus reticulata* L. dengan dosis 100, 200 dan 300 mg/kgBB. Untuk pengukuran volume udem dilakukan setiap 15 menit selama 3 jam setelah diinduksi dengan karagenan 1%. Presentase inhibisi udem dihitung sesuai dengan data rata-rata volume udem yang terbentuk pada setiap menitnya dan dosis uji yang digunakan.

Berdasarkan dari hasil penelitian menunjukan bahwa ketiga variasi dosis fraksi etil asetat *Citrus reticulata* L. yang digunakan mampu menghambat pembentukan udem. Pada dosis 100 mg/kgBB menunjukan kemampuan menghambat udem terbesar pada menit ke 165 sebesar 100%. Pada dosis 200 mg/kgBB menunjukan kemampuan menghambat udem terbesar pada menit ke 150 sebesar 100%. Pada dosis 300 mg/kgBB menunjukan kemampuan yang menghambat udem terbesar pada menit ke 135 sebesar 100%.

Uji statistik *Two Way* ANOVA digunakan untuk melihat perbedaan hasil uji antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada setiap menitnya, apabila terjadi perbedaan yang nyata maka akan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* *Tuckey*. Pada pengujian ini data yang digunakan data presentase hambatan kelompok kontrol positif, kontrol negatif dan kelompok perlakuan dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB. Pada kelompok kontrol negatif yang dibandingkan dengan kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan, hasil uji statistik *Two Way* ANOVA menunjukan adanya perbedaan yang bermakna antara kelompok dimana nilai $P < 0,05$, kemudian dari hasil uji statistik tersebut maka akan dilanjutkan dengan uji *Post Hoc* *Tuckey* untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki perbedaan yang nyata pada setiap waktunya. Pada menit 90 kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan sudah menunjukkan persentase hambatan yang maksimal. Hasil dari uji statistik *Two Way* ANNOVA menunjukan adanya perbedaan yang nyata antara kelompok perlakuan dan kontrol dimana nilai $P < 0,05$. Pada presentase inhibisi menit ke 165 dan 180 saat dilakukan uji statistik *Two Way* ANOVA tidak didapatkan presentase setiap waktunya, dikarenakan nilai presentase hambatan volume udem pada kelompok kontrol positif, kelompok perlakuan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB didapat presentase hambatan yang sama yaitu sebesar 100% sehingga didapat nilai sig. 0,000, dapat dikatakan tidak ada perbedaan sama sekali antara kelompok kontrol positif dan kelompok perlakuan dosis.

DAFTAR ISI

	Halaman
JUDUL	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
LEMBAR PENGUJIAN	iii
KATA PENGANTAR	iv
RINGKASAN	vii
ABSTRAK INDONESIA	ix
ABSTRAK INGGRIS	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR GAMBAR.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
DAFTAR SINGKATAN	xvii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1 Tinjauan Tentang Tanaman Kulit Jeruk Keprok.....	6
2.1.1 Klasifikasi Tanaman	6
2.1.2 Nama Daerah	7
2.1.3 Morfologi Tanaman	7
2.1.4 Daerah Asal dan Penyebaran Tanaman	7
2.1.5 Khasiat	8
2.1.6 Kandungan	8
2.1.7 Aktivitas Biologis Tanaman	10
2.2 Metode Ekstraksi	10
2.2.1 Maserasi	14
2.2.2 Pemilihan Pelarut	15

2.2.3 Etil Asetat	16
2.3 Inflamasi	16
2.3.1 Definisi Inflamasi	16
2.3.2 Tanda – Tanda Inflamasi	17
2.3.3 Mekanisme Terjadinya Inflamasi	18
2.3.4 Mediator Inflamasi	18
2.4 Antiinflamasi	22
2.4.1 Antiinflamasi Steroid	22
2.4.2 Antiinflamasi Non Steroid	23
2.4.3 Antiinflamasi dari Beberapa Tumbuhan	25
2.5 Natrium Dicklofenak	27
2.6 Uji Aktivitas Inflamasi	28
2.6.1 Metode Pengujian Antiinflamasi Secara In Vivo	29
2.7 Karagenin	32
2.8 Tinjauan Hewan Coba	33
2.8.1 Klasifikasi Tikus Putih (<i>Rattus Novergicus</i>)	34
BAB III KERANGKA KONSEPTUAL	36
3.1 Skema Kerangka Konseptual	36
3.2 Uraian Kerangka Konseptual	37
BAB IV METODE PENELETIAN	38
4.1 Jenis Penelitian	38
4.2 Lokasi Penelitian	38
4.3 Alat dan Bahan Penelitian	38
4.3.1 Alat Penelitian	38
4.3.2 Bahan Penelitian	39
4.4 Variabel Penelitian	40
4.4.1 Variabel Bebas	40
4.4.2 Variabel Terikat	40
4.5 Definisi Operasional Penelitian	40
4.6 Sampel Penelitian	40
4.7 Besaran Sampel	41
4.8 Prosedur Kerja	41

4.8.1 Pembuatan Simplisia	41
4.8.2 Proses Ekstraksi Bahan Uji dengan Pelarut Etil Asetat	41
4.8.3 Identifikasi Senyawa dengan KLT	45
4.8.4 Identifikasi Komponen Senyawa	45
4.8.5 Pembuatan sediaan Na Diklofenak	47
4.8.6 Pembuatan sediaan Karagenin	48
4.9 Tahap Persiapan Hewan Uji	48
4.9.1 Tahap Perlakuan	48
4.10 Analisis Data	50
4.11 Alur Penelitian	51
BAB V HASIL PENELITIAN	52
5.1 Determinasi Kulit Jeruk <i>Citrus reticulata</i> L.	52
5.2 Serbuk Simplisia Kulit <i>Citrus reticulata</i> L.	52
5.3 Fraksi Etil Asetat Kulit <i>Citrus reticulata</i> L.	53
5.4 Identifikasi Senyawa Fraksi Etil Asetat Kulit <i>Citrus</i> <i>reticulata</i> L.	54
5.5 Hasil Uji Antiinflamasi pada <i>Rattus novergicus</i>	57
5.6 Hasil Analisa Data	70
5.6.1 Hasil Uji <i>Two way</i> ANOVA	70
5.6.2 Hasil Uji <i>Post Hoc</i> Tockey	71
BAB VI PEMBAHASAN	72
BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN	82
DAFTAR PUSTAKA	83
LAMPIRAN	90

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Volume Maksimum Larutan Obat	33
2.2 Konversi Perhitungan Dosis	34
5.1 Pengukuran Derajat Kehalusan Serbuk Simplisia	52
5.2 Nilai Kadar Air Serbuk Simplisia <i>Citrus reticulata</i>	53
5.3 Hasil KLT Fraksi Etil Asetat <i>Citrus reticulata</i>	57
5.4 Rata-rata Volume Udem Kontrol Positif (Na Diklofenak)	58
5.5 Rata-rata Volume Udem Kontrol Negatif (CMC Na 0,5%)	56
5.6 Rata-rata Volume Udem Kelompok dosis 100 mg/kgBB	62
5.7 Rata-rata Volume Udem Kelompok dosis 200 mg/kgBB	64
5.8 Rata-rata Volume Udem Kelompok dosis 300 mg/kgBB	66
5.9 Rata-rata Volume Udem Setiap Waktu Pengamatan	68
5.10 Presentase Hambatan Setiap Waktu	69

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Tanaman Jeruk Kprok	6
2.2 Mekanisme Inflamasi Akut	21
2.3 Mekanisme Kerja Obat Antiinflamasi	24
2.4 Struktur Kimia Natrium Diklofenak	28
3.1 Skema Kerangka Konseptual	36
4.1 Bagan Alir Proses Ekstraksi Kulit <i>Citrus reticulata</i>	43
4.2 Maserasi Kinetik	44
4.3 Identifikasi Senyawa dengan Metode KLT	46
4.4 Bagan Pembuatan Sediaan CMC Na 0,5 %	47
4.5 Bagan Pembuatan Sediaan Na Diklofenak	47
4.6 Bagan Pembuatan Sediaan Karagenin	48
4.7 Alur Penelitian	51
5.1 Kulit dan Serbuk Simplisia <i>Citrus reiculata</i>	52
5.2 Fraksi Kental Citrus reticulata	53
5.3 Hasil identifikasi Senyawa Alkaloid	54
5.4 Hasil identifikasi Senyawa Flavonoid	55
5.5 Hasil identifikasi Senyawa Terpenoid	60
5.6 Hasil identifikasi Senyawa Polifenol	56
5.7 Hasil identifikasi Senyawa Antrakinon	56
5.8 Diagram Garis Rata-rata Volume Udem Kontrol (+)	59
5.9 Diagram Garis Rata-rata Volume Udem Kontrol (-)	61
5.10 Diagram Garis Rata-rata Volume Udem Ekstrak 100 mg/kg BB ..	63
5.11 Diagram Garis Rata-rata Volume Udem Ekstrak 200 mg/kg BB ..	65
5.12 Diagram Garis Rata-rata Volume Udem Ekstrak 300 mg/kg BB ..	67
5.13 Diagram Garis Rata-rata Volume Udem	68
5.14 Diagram Garis Hambatan Udem Pada Setiap Waktu Pengamatan .	70

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Daftar Riwayat Hidup	90
2. Surat Pernyataan	91
3. Surat Determinasi Tanaman <i>Citrus reticulata</i>	92
4. Perhitungan Pemberiaan Dosis	93
5. Perhitungan Konversi Pemberian Dosis	94
6. Tabulasi Data	97
7. Uji Statistik	99
8. Dokumentasi Penelitian	111
9. Alat dan Bahan	115

DAFTAR SINGKATAN

µg	: <i>microgram</i>
g	: gram
C ₄ H ₈ O ₂	: <i>Etil asetat</i>
AINS	: Anti Inflamasi Non Steroid
CMC Na	: <i>Carboxymethyle Cellulose Natrium</i>
COX	: Siklooksigenase
COX-1	: Siklooksigenase 1
COX-2	: Siklooksigenase 2
dkk	: dan kawan kawan
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GPA	: <i>Gravida Partus Abortus</i>
iNOS	: <i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
IL	: Interleukin
IL-4	: Interleukin 4
IU	: International Unit
KLT	: Kromatografi Lapis Tipis
LTB ₄	: Leukotrien B ₄
LTC ₄	: Leukotrien C ₄
LTD ₄	: Leukotrien D ₄
LTE ₄	: Leukotrien E ₄
LPS	: Lipopolisakarida
MC	: <i>Moisture Content</i>
NO	: <i>Nitric Oxide</i>
OAINS	: Obat Anti Inflamasi Non Steroid
PAF	: <i>Platelet Activating Factor</i>
PBS	: Phospate Buffer Saline
PGE	: Prostaglandin E
PGE1	: Prostaglandin E1
PGE2	: Prostaglandin E2
PMFs	: <i>Polymethoxylated Flavones</i>

SRS-A	: Substansi Slowreacting Anafilaksis
TXA	: Tromboxan
TXA ₂	: Tromboxan A ₂
UV	: <i>Ultra Violet</i>
ANOVA	: <i>Analysis Of Variant</i>

DAFTAR PUSRAKA

- Agoes, G. 2007. **Teknologi Bahan Alam**. Bandung: ITB Press.
- Adiyasa I Ketut G. P., Wrsiati L. P., dan Ni Made Wartini., 2014., **EFEKTIVITAS JENIS PELARUT DAN LAMA EKSTRAKSI TERHADAP KARAKTERISTIK *CONCRETE* MINYAK ATSIRI KULIT JERUK MANDARIN (*Citrus reticulata*)**. Jurusan Teknologi Industri Pertanian, Fakultas Teknologi Pertanian, Unud., p 21-29
- American Society for Hospital-System Pharmacist. 2008, **AHFS Drug Information Handbook**. ASHP Inc., Bethesda MD, USA.
- Aronson, J. K., 2008., **Side Effects of Drugs Annual 30**. Ed 1st, Oxford : Elsevier Publication, pg 125
- Bagri P., Mohd. Ali, Vidhu Aeri, Shahnaz Sultana and Malay Bhowmik, 2010. **Evaluation of Anti-Inflammatory and Analgesic Activity Of *Punica Granatum Linn.*** International Journal of Drug Development & Research 2(4):698-702
- Bajpai S., Pathak R., and Hussain T., 2014. **Anti-inflammatory Activity of Ethno-Botanical Plants Used as Traditional Medicine: A Review**. Research and Reviews: Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry, Vol. 2, 24-34
- Brahmbhatt M. R, Patel J. M., V. B. Patel V. B., and Saluja A. K., 2010. **Analgesic and Anti-inflammatory activity of leaves of *Rivea hypocrateriformis***. Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy Vol. 1 (1) pp. 001-003
- Brunton, L., K. Parker, D. Blumenthal, L. Buxton. 2008. **Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutic**. NewYork: McGrawHill.
- Celloti, F and Laufer, S., 2001, **Inflammation, Healing and Repair Synopsis**, J. Phar. Res., Vol. 43, No. 5
- Corwin, Elizabeth J. 2008. **Buku Saku Patofisiologi**. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Corsini, E., Paola R. D., Viviani, B., Genovese, T., Mazzon, E., Lucchi, L., Galli, C.L., and Cuzzocrea S. 2005. **Increased Carragenan-Induced Acute Lung Inflammation in Old Rats**, Immunology : pp 253-261.
- Dalimartha, S. 2006. **Atlas Tumbuhan Obat Indonesia Jilid 4**. Puspa Swara, Anggota IKAPI. Jakarta

- Depkes RI. 2013. **Riset Kesehatan Dasar**. Jakarta: Badan Penelitian dan pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia (2000). **Parameter Standart Ekstrak Tumbuhan Obat**, Cetakan Pertama, Direktorat Jendral Pengawasan Mutu Obat dan Makanan, Jakarta.
- Dinda, 2010. **Penanganan Hewan Percobaan**. MEDICAFARMA. 24 April 2010. http://medicafarma.blogspot.com/2010/04/penanganan-hewan-percobaan_24.html. Diakses tanggal 3 Januari 2011.
- Ditjen POM. (2000). **Parameter Standar Umum Ekstrak Tumbuhan Obat**. Cetakan Pertama. Jakarta: Departemen Kesehatan RI. Halaman 3-5, 10-11.
- Dzialis M., Justyna M., Urszula K., and Anna Kulma. 2016. *The Potential of Plant Phenolics in Prevention and Therapy of Skin Disorders*. International Journal of Molecular Sciences. 17, 160, Ijms, 17020160
- Endi Ridwan., 2012. **Etika Pemanfaatan Hewan Percobaan dalam Penelitian Kesehatan**, Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Indones. Jakarta.
- Fauzana Dianita Laila, Chilwan Pandji and Chaidir. 2010. **Comparison Between Maceration, Remaceration, Percolation and Repercolation Method on Yield Extraction Value of Java Turmeric (*Curcuma Xanthorrhiza Roxb*)**. Department of Agroindustrial Engineering, Faculty of Agricultural technology, Bogor Agricultural University, IPB Darmaga campus, PO BOX 220, Bogor, West Java, Indonesia.
- Filho Jose M. B., Marcia R. P., Marcelo D. M., Orlando S. Takemura. 2006. *Anti inflammatory activity of alkaloids: A twenty century review*. Revista Brasileira de Farmacognosia, Brazilian Journal of Pharmacognosy 16 (1): 109-139, Jan./Mar. 2006
- Fitriyani Atik, Winarti Lina, Muslichah Siti dan Nuri. 2011. **Uji Antiinflamasi Ekstrak Metanol Daun Sirih Merah (*Piper crocatum Ruiz & Pav*) Pada Tikus Putih**. Majalah Obat Tradisional, 16(1), 34 – 42, 2011
- Gamse T. 2002. *Liquid-Liquid Extraction and Solid-Liquid Extraction*. Department of chemical engineering and environmental technology Graz University of Technology. Inffeldgasse 25, A-8010
- Gard, Paul., 2001., *Human Pharmacology*, Chapter IX., 135. Taylor & Francis., London, New York

- Garc'ia O. B. and Castilo J. 2008. *Update on Uses and Properties of Citrus Flavonoids: New Findings in Anticancer, Cardiovascular, and Anti-inflammatory Activity*. Journal Agricultural Food Chemistry., Vol. 56, No. 15
- Gummalla P., Shaik S., Lakshmi, and Sailja P., 2016. *Anti-Inflammatory and Wound Healing Activity Of Hydroalcoholic extract Of Murraya Koeinigii Fruits In Rats*. International Journal of Herbal Medicine, 4(3): 40-44
- Guyton, A.C dan Pl,J.E. 1997. **Buku Ajar Fisiologi Kedokteran** Edisi 11.Jakarta: EGC. p 455
- Gossiau A., Kuang Y. C., Chi-Tang Hoc, and Shiming Li., 2014. *Anti-inflammatory effects of characterized orange peel extracts enrichedwith bioactive polymethoxyflavones*. Food Science and Human Wellness 3 (2014) 26–35
- Hanafiah K.A, 2001. **Rancangan Percobaan: Teori dan Aplikasi**, Edisi Revisi, Jakarta, Raja Grafindo Persada, pp:1-9.
- Haryoto, Kendri Sri Yuliati, Nurcahyanti Wahyuningtyas. 2010. **Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kulit Kacang Tanah (*Arachis hypogaea* L.) Pada Tikus Jantan Galur Wistar Yang Diinduksi Karagenin**. Pharmacon Vol. 11. Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Hardiyanto, E. Mujiarto, dan E.S. Sulasmi. 2007. **Kekerabatan Genetik Beberapa Spesies Jeruk Berdasarkan Taksonometri**. Journal Horticulture 17(3):203-216
- Hidayati N. A., Listyawati S., Setyawan A. D., 2008. **Kandungan Kimia dan Uji Antiinflamasi Ekstrak Etanol *Lantana camara* L. Pada Tikus Putih (*Rattus novergicus* L.) Jantan**. Bioteknologi 5 (1) : 10-17, Mei 2008, ISSN : 0216-6887
- Jayaprakasha G. K., Rao L. J. M. and Sakariyah K. K. 2002. *Improved HPLC Method for The Determination of Curcumin, Demethoxycurcumin and Bisdemethoxycurcumin*. Journal of Agricultural and food chemistry., 50, 3668-3672
- Katzung, B.G. (2004). **Farmakologi Dasar dan Klinik Buku 3 Edisi 8**. Penerjemah dan editor: Bagian Farmakologi FK UNAIR. Penerbit Salemba Medika, Surabaya.
- Katzung, B. G. (2002). **Farmakologi Dasar dan Klinik, edisi II**. Jakarta, Salemba Medika. Halaman 671, 677-678.

- Kumar S. and Pandey A. K. 2013. **Review Article Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview**. The ScientificWorld Journal, 16 pages
- Kumar V., Abul K. Abbas, Jon C. Aster., 2014., **Robbins Basic Pathology** Ninth Edition, Chapter 2, 29-73
- Leelaprakash G. and S. Mohan Dass., 2011. **Invitro Anti-Inflammatory Activity of Methanol Extract of *Enicostemma Axillare***. International Journal of Drug Development & Research, Vol. 3, Issue 3, (3): 189-196
- Lim T. K. , 2012 **Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants: Volume 4, Fruits**.
- Madhavi P, Maruthi R, Kamala V, Habibur Rahman, M. Chinna E. 2012. **Evaluation of Anti-Inflamatory Activity of *Citruslulus lanatus* Seed Oil by In-vivo and In-vitro Models**. International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences 2(4); 104-108
- Mahatma, A.B., Mulyono, N., 2005. Pengembangan bahan alam dalam industri obat beserta permasalahannya. Simposium Nasional: **Pameran produk bahan alam**, hal 41.
- Mandal V, Yogesh M. H. 2007. **Microwave assisted Extraction – An Innovative and Promising Extraction Tool for Medicinal Plant Research**. Pharmacognosy Rev 1: 7-18.
- Mark. 2005. **The Laboratory Rat**. Jakarta: Akademi Press
- Mukhriani. 2014. **Ekstraksi, Pemisahan Senyawa, dan Identifikasi Senyawa Aktif**. Program Studi Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar
- Musfiroh, Ida, Wiwiek Indriyati, Emma Surahman, Sri Adi Sumiwi, Muchtaridi, dan Jutii Levita. 2009. Analisis dan Aktivitas Antiinflamasi Tulang Rawan Ikan Hiu. *Farmaka*, Volume 7 Nomor 2
- Mycek, Mary J. 2001. **Farmakologi Ulasan Bergambar**. Jakrta: Widya Medika. p 280-409
- Narande J. M., Anne Wulur, dan Adithya Yudistira, 2013. **Uji Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Suji (*Dracaena angustifolia* Roxb) Terhadap Edema Kaki Tikus Putih Jantan Galur Wistar**. PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT Vol. 2 No. 03, ISSN 2302 – 2493.
- Natesan G., Justin J. S., Milton A. 2014. **Phytochemical Evaluation of Peel of *Citrus Reticulata* Blanco Using Various Solvent Extracts**. International

- Necas J., Bartosikova L., 2013., *Carrageenan: a review*. Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University, Olomouc, Czech Republic. Veterinarni Medicina, 58, 2013 (4): 187–205
- Okwu D. E., 2008. *Citrus Fruits: A Rich Source of Phytochemicals and Their Roles in Human Health*. International Journal Chemistry Sciences: 6(2), 451-471
- Olson, James. 2003. **Belajar Mudah Farmakologi**. Jakarta: EGC. p 166-167
- Omodamiro O. D. and Umekwe J. C. 2013. *Evaluation of anti-inflammatory, antibacterial and antioxidant properties of ethanolic extracts of Citrus sinensis peel and leaves*. Journal of Chemical and Pharmaceutical Research, 5(5):56-66
- Patel, Mitul, Muruganathan dan Shivalinge Gowda K, P. 2012. *In Vivo Animal Models in Preclinical Evaluation of Anti-Inflammatory Activity – A review*. International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences, Vol. 1 : 01-05, IISN 2277-3657
- Parle Milind and Chaturvedi Dev., 2012. *Orange: Ranges of Benefits*. International Research Journal of Pharmacy, 3 (7)
- Parveen, Deng, Saeed, Dai, Ahamad & Yu. 2007. *Antiinflammatory and Analgesic Activities of Thesium chinense Turez Extracts and Its Mayor Flavonoids, Kaempferol and kaempferol 3-O-Glucoside*. Journal of Basic and Clinical Pharmacy. Yakugaku Zasshi 127 (8). p 1275-1279
- Pramono CSU, 2005. **Penggunaan Hewan-Hewan Coba Di Laboratorium**. Institut Pertanian Bogor
- Qandil A. M., 2012., *Prodrugs of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs), More Than Meets the Eye: A Critical Review*. International Journal of Molecular Sciences. 13, 17244-17274
- Rafsanjani M. K., dan Rukmi Putri W. D., 2015., **KARAKTERISASI EKSTRAK KULIT JERUK BALI MENGGUNAKAN METODE ULTRASONIC BATH (KAJIAN PERBEDAAN PELARUT DAN LAMA EKSTRAKSI)**. Jurnal Pangan dan Agroindustri Vol. 3 No 4 p.1473-1480
- Raymond C. Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn., 2009., *Ethyl Acetate, Handbook of Pharmaceutical Excipient, 6th Edition*. 253-255, Pharmaceutical Press, London.

- Raymond C. Rowe, Paul J Sheskey and Marian E Quinn., 2009., **Carrageenan, Handbook of Pharmaceutical Excipient, 6th Edition**. Pharmaceutical Press, London., 122-125
- Riset Kesehatan Dasar, Rikesdas 2013, **Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Kementerian Kesehatan RI**.
- Rustam Erlina, Atmasari Indah dan Yanwirasti. 2007. **Efek Antiinflamasi Ekstrak Etanol Kunyit (Curcuma domestica Val.) Pada Tikus Putih Jantan Galur Wistar**. Jurnal Sains dan Teknologi, Vol. 12, No.2, 2007, Hal. 112-115
- Sabir, A. 2007. **Inflammatory Response on Rat's Dental Pulp Following Application of Propolis-Derived Flavonoids Extract**. Dentika Dental Journal. Vol 12,no 1,2007. p 34-37
- Stankov S. V., 2012. **Definition of Inflammation, Causes of Inflammation and Possible Anti-inflammatory Strategies**. The Open Inflammation Journal, Volume 5, 1-9
- Saifuddin A, Rahayu, Yuda Hilwan. 2011. **Standarisasi Bahan Obat Alam**. Graha Ilmu. Yogyakarta. hal. 1-22.
- Shekhar T. C., Bahuguna Y M, Singh Vijender, 2010. **Anti-Inflammatory Activity of Ethanolic Stem Extracts Of Rubia cardifolia Linn. in Rats**. International Journal of Research in Ayurveda & Pharmacy, Volume 1, Issue 1, Sep-Oct 2010 126-130
- Sidana J. , Saini V., Dahiya S., Nain P., Bala S. 2013. **A Review on Citrus – “The Boon of Nature”**. International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research., 18(2); 20-27
- Singh, J., 2008. **Maceration, Percolation and Infusion Techniques for the Extraction of Medicinal and Aromatic Plants**. In: S.S. Handa, S.P.S. Khanuja, G. Longo, and D.D. Rakesh (Eds.). Extraction Technologies for Medicinal and Aromatic Plants, Trieste : International centre for science and high technology., pp. 67-69
- Soni R. K., Irchhaiya R., Dixit V., Bhat Z. H., 2014., **Anti-inflammatory Activity Of Kirhanelia reticulata (Poir). Baill. Root By Carrageenan-Induced Rat Paw Oedema Model**. International Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol 6, Issue 1, 520-523
- Souto Augusto L., Josen Fechine T., Marcelo Sobral da Silva, and José Maria Barbosa Filho. 2011. **Anti-Inflammatory Activity of Alkaloids: An Update from 2000 to 2010 review**. Department of Chemistry, Federal University of Paraíba. ISSN 1420-304, 16, 8515-8534

- Supriyadi, D., 2008. **Optimalisasi Ekstraksi Kurkuminoid Temulawak (*Curcuma xanthorrhiza*)**. Bogor: Skripsi program Sarjana.
- Suralkar A. A., Kishor N Rodge, Rahul D Kamble, Kanchan S Maske., 2012., ***Evaluation of Anti-inflammatory and Analgesic Activities of Tamarindus indica Seeds***. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research 2012; 4(3): 213-217
- Su-Chen Ho, and Chih-Cheng Lin. 2008. ***Investigation of Heat Treating Conditions for Enhancing the Anti-Inflammatory Activity of Citrus Fruit (Citrus reticulata) Peels***. Journal of Agricultural and Food Chemistry., 56 (17), 7976-7982
- Susilowati S. S., Martono S., Riyanto S. dan NugrohoA. E., 2011., **Analgesic and anti-inflammatory activities of combrang (*Nicolaia speciosa* Horan) stem the extract**. Majalah Farmasi Indonesia, 22(2), 115 – 119
- Smith JB, S Mangkoewidjojo. 1988. **Pemeliharaan, Pembiakan Dan Penggunaan Hewan Percobaan Di Daerah Tropis**. Jakarta: UI Press
- Tjay, T.H., Rahardja, K. (2002). **Obat-obat Penting : Khasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya Edisi VI**. Jakarta: Penerbit PT. Elex Media Komputindo. Halaman 540-541.
- Vogel, H. G., and W. H, Vogel. 2002. ***Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assay***. Heidelberg : Springer Verlag Berlin
- Wahyuningsih E., 2009. **CVPD Pada Jeruk (*Citrus spp*) dan Upaya Pengendalian**. Fakultas Biologi Universitas Nasional. Vol. 02 No. 2
- Widiyantoro, A., Kusharyanti, I., Destiarti, dan Wardono, E.R.P. 2011. Senyawa Antiinflamasi dari Kulit Batang Pasak Bumi (*Eurycoma longifolia* J.). *Eksakta*, 12 (2), 49-52
- Wilmana, P.F., dan Gan, S., 2007. **Analgesik-Antipiretik Analgesik AntiInflamasi Nonsteroid dan Obat Gangguan Sendi Lainnya**. Dalam: Gan, S., Setiabudy, R., dan Elysabeth, eds. Farmakologi dan Terapi. Edisi 5. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik FK UI, 237-239.
- Yinshi Sun, Jianhua Wang, Shubo Gu, Zhengbo Liu, Yujie Zhang and Xiaoxia Zhang, 2010. ***Simultaneous Determination of Flavonoids in Different Parts of Citrus reticulata ‘Chachi’ Fruit by High Performance Liquid Chromatography Photodiode Array Detection***. Agricultural Science Research Institute of Shandong